

	主な分類番号等	成分名	医薬品名	現在の主な適応症	適応外使用例	薬理作用	年間推定患者数	備考	提出学会
内	722 下垂体ACTH分泌機能検査薬	メチラボン	メトピロンカプセル	下垂体ACTH分泌機能検査薬	他の方法で有効に治療できないワグニンク症候群	11β 水酸化酵素阻害作用	10人		小児科(内分泌)
注	249 LH-RH誘導体	酢酸リユープロリン	リユープリン注射用	思春期早発症等	用量の変更: 180 μg/kgまで増量可	ゴナドトロピン分泌抑制作用	100人		小児科(内分泌)
注	249 LH-RH誘導体	酢酸リユープロリン	リユープリン注射用キット1.88, 3.75mg	子宮内腺症等	小児の思春期早発症に適応となっていない	ゴナドトロピン分泌抑制作用	100人	同剤別剤リユープリン注射用1.88, 3.75には中枢性思春期早発症の適応あり	小児科(内分泌)
注	249 持続性ソマトスタチンアナログ	酢酸オクトレオチド	サンドスタチン	次の症状に伴う諸症状の改善: 消化管産生腫瘍(VIP産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍)、次の疾患における成長ホルモン、ソマトメジン-C分泌過剰状態および諸症状の改善: 未端巨大症、下垂体性巨人症(外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合または試行が困難な場合)、(注のみ) 進行・再発がん患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善	高インシュリン性低血糖	インスリン分泌の抑制、VIP, セロトニンとガストリンの産生低下 下垂体全容細胞からのGH放出	25		小児科(内分泌、未熟児新生児)
内	213 利尿剤	ヒドロクロロチアジド	ダイクロライド錠25mg	高血圧症	腎性尿崩症	利尿作用	500人		小児科(内分泌)
外用(点鼻)	419 脳下垂体ホルモン剤	酢酸デスマプレシン	デスマプレリン・スプレー2.5	中枢性尿崩症	夜尿症 デスマプレリン・スプレー10でコントロール可能でも、減量するためには、デスマプレリン・スプレー2.5が必要	抗利尿作用	1000人		小児科(内分泌)
内	244 蛋白同化ステロイド剤	酢酸メテノロン	プリモボラン錠5mg	骨粗鬆症	思春期年齢におけるアンドロゲンの不足による成長率低下	アンドロゲン作用	500人		小児科(内分泌)

	主な分類番号等	成分名	医薬品名	現在の主な適応症	適応外使用例	薬理作用	年間推定患者数	備考	提出学会
注	399 他に分類されない代 (722) 耐性医薬品 機能検査用試薬	塩酸L-アルギニン	アルギU注(200ml)	高アンモニア血症	成長ホルモン分泌刺激試験 薬用薬	・血中アンモニア濃度の 上昇抑制 (成長ホルモン分泌刺激 作用)	2,000人	同じ成分のアルギニン注「モリシタ」(300ml) には、成長ホルモン分泌刺激試験検査薬と しての適応あり	小児科(内分泌)
内	249	プロスタグランジンE2 誘導体	プロスタルモン・E	妊娠末期における陣痛 誘発ならびに陣痛促進	動脈管依存性先天性疾患	陣痛誘発・促進			小児科(未熟児新 生児)
内	211	キサンチン系中枢興 奮・強心・利尿剤	カフェイン、無水カ フェイン	眠気、倦怠感、血管拡張 性及び脳圧亢進性頭痛 (片頭痛、高血圧性頭 痛、カフェイン禁断性頭 痛など)	早産児無呼吸発作	中枢興奮作用	25000	米国でカフェインサイトレイトが早産児無 呼吸発作に承認・認可	小児科(未熟児新 生児)
注	221	呼吸促進剤	ドブラム注	次の状態における呼吸抑 制および覚醒遅延：麻酔 時、中枢神経系抑制剤に よる中毒時、遷延性無呼 吸の診断、急性ハイパー カブニアを伴う慢性肺疾 患	早産児無呼吸発作	呼吸促進	25,000		小児科(未熟児新 生児)
注	249	膵臓ホルモン	ノボリンR ノボリンU ヒューマリンR	インスリン療法が適応とな る糖尿病	高カリウム血症	糖尿病に対する血糖低 下作用	500～1000		小児科(未熟児新 生児)
注	634	血液成分製剤	ポリエチレングリ コール処理ヒト 免疫グロブリン	低または無ガンマグロブ リン血症、重症感染症に おける抗生物質との併 用、特発性血小板減少 性紫斑病、川崎病の急性 期、ギランバレー症候群	血液型不適合による溶血性 黄疸	ガンマーグロブリンの補 充、自己抗体の除去	250～500		小児科(未熟児新 生児)
外	229	副腎皮質ホルモン	フルタイドエアー	気管支喘息	慢性肺疾患	抗炎症作用	500～1000		小児科(未熟児新 生児)

	主な分類番号等	成分名	医薬品名	現在の主な適応症	適応外使用例	薬理作用	年間推定患者数	備考	提出学会
注	625 抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体	パリビズマブ	シナジス筋注用50mg	次の新生児、乳児および幼児におけるRSウイルス感染による重篤な下気道疾患の発症抑制。RSウイルス感染初期において、在胎週数28週以下の新生児および乳児、在胎期間29～35週の早産で、6か月齢以下の新生児および乳児、過去6か月以内に気管支肺炎形成症の治療を受けた24か月齢以下の新生児、乳児および幼児、24か月齢以下の血行動態に新生児、乳児および幼児	酸素吸入を必要とする2～4歳の慢性肺疾患	RSウイルス感染予防作用	100人未満		小児科(未熟児新生児)
注	625 抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体	パリビズマブ	シナジス筋注用50mg	次の新生児、乳児および幼児におけるRSウイルス感染による重篤な下気道疾患の発症抑制。RSウイルス感染初期において、在胎週数28週以下の新生児および乳児、在胎期間29～35週の早産で、6か月齢以下の新生児および乳児、過去6か月以内に気管支肺炎形成症の治療を受けた24か月齢以下の新生児、乳児および幼児、24か月齢以下の血行動態に新生児、乳児および幼児	免疫不全症	RSウイルス感染予防作用	1200	RSウイルス感染症の予防について(日本におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン)の適応症に記載日本小児科学会雑誌 2002;106:1289-1292	小児科(未熟児新生児)

	主な分類番号等	成分名	医薬品名	現在の主な適応症	適応外使用例	薬理作用	年間推定患者数	備考	提出学会
注	625 抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体	パリスズマブ	シナジス筋注用50mg	次の新生児、乳児および幼児におけるRSウイルス感染による重篤な下気道疾患の発症抑制 RSウイルス感染初期において、在胎週数28週以下の新生児および乳児、在胎期間29～35週の早産で、6か月齢以下の新生児および乳児、過去6か月以内に気管支肺炎形成症の治療を受けた24か月齢以下の新生児、乳児および幼児、24か月齢以下の血行動態に新生児、乳児および幼児	院内感染	RSウイルス感染予防作用	250	RSウイルス感染症の予防について(日本小児科)におけるパリスズマブの使用に関するガイドラインの適応症に記載日本小児科学会雑誌 2002;106:1289-1292	小児科(未熟児新生児)
注	625 抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体	パリスズマブ	シナジス筋注用50mg	次の新生児、乳児および幼児におけるRSウイルス感染による重篤な下気道疾患の発症抑制 RSウイルス感染初期において、在胎週数28週以下の新生児および乳児、在胎期間29～35週の早産で、6か月齢以下の新生児および乳児、過去6か月以内に気管支肺炎形成症の治療を受けた24か月齢以下の新生児、乳児および幼児、24か月齢以下の血行動態に新生児、乳児および幼児	心筋症、重篤な不整脈、心不全	RSウイルス感染予防作用	60	先天性心疾患におけるパリスズマブの使用に関するガイドラインの適応症に記載日本小児科学会雑誌 2005; 17: 152-155	小児科(未熟児新生児、循環器)
内	520 五苓散	桂皮(ケイヒ)猪苓(チヨレイ)茯苓(フクジョウ)薏苡(ソウジュツ)または白朮(ビヤクジュツ)沢瀉(タクシヤ)桂枝(ケイヒ)	五苓散	急性胃腸カタル、小児・乳児の下痢、宿酔、著気、瀉、黄疽、腎炎、ネフローゼ、膀胱カタル	小児嘔吐症に対する五苓散の注腸、座薬による治療。	アルコール代謝改善作用、利尿作用、消化管運動亢進作用			小児科(東洋医学)

	主な分類番号等	成分名	医薬品名	現在の主な適応症	適応外使用例	薬理作用	年間特定患者数	備考	提出学会
内	212 214	塩酸プロプラノール	インデラル錠10mg、 20mg	本態性高血圧症(軽症～中等症) 狭心症 期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、 頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の 予防 褐色細胞腫手術時	片頭痛の予防	交感神経のβ受容体を遮断することにより、心収縮力および心拍数を減弱すると共に刺激伝導系を抑制する。また、房室伝導を抑制することによって、心筋の自動能を低下させる。 血液脳脊髄門を通過するため、中枢作用もある。	有病率は、10代男性の3～4%、10代女性の3～9%	1)Nadelmann, JW, Phil, M, Stevens, J, Saper, JR. Propranolol in the prophylaxis of migraine. Headache 1986; 26:175-2)Rosen JA. Observations on the efficacy of propranolol for the prophylaxis of migraine. Ann Neurol 1983 Jan;13(1):92-3. 3)Annequin D; Tournaire B; Massiou H. Migraine and headache in childhood and adolescence. Pediatr Clin North Am 2000 Jun;47(3):617-31.	小児科(日本外来 小児科学会)
注	121	リドカイン	キシロカイン注	硬膜外麻酔(伝達麻酔、 浸潤麻酔、表面麻酔)	頻拍性不整脈	局所麻酔薬、Naチャネルへの結合・解離動態より興奮頻度依存性効果と膜電位依存性効果がある。	1000		小児科(薬事委員 中川)
内	212	プロカインアミド系抗不整脈剤	塩酸プロカインアミド	期外収縮(上室性・心室性)	(小児のみ未承認(安全性未確立のため))	Naチャネル遮断	500		小児科(薬事委員 中川)
注	124	鎮けい剤	硫酸アトロピン	迷走神経性徐脈及び迷走神経性房室伝導障害	(小児のみ未承認(安全性未確立のため))	副交感神経遮断	300		小児科(薬事委員 中川)
注	2119	昇圧剤(β刺激薬)	塩酸インプロブテロール	アダムス・ストークス症候群の発作時、心筋梗塞や細菌内毒素等による急性心不全、手術後の低心拍出量症候群、気管支喘息の重症発作時	(小児のみ未承認(安全性未確立のため))	β刺激作用	1000		小児科(薬事委員 中川)
注	2119	強心剤	塩酸ドパミン	急性循環不全(心原性ショック、出血性ショック)	(小児のみ未承認(安全性未確立のため))	交感神経刺激	3000		小児科(薬事委員 中川)
注	2451	副腎ホルモモン剤	エビネフリン	各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療、心停止の補助治療	(小児のみ未承認(安全性未確立のため))	血管収縮剤	1000		小児科(薬事委員 中川)

	主な分類番号等	成分名	医薬品名	現在の主な適応症	適応外使用例	薬理作用	年間推定患者数	備考	提出学会
内	2119	他の強心剤	デノパミン	カルゲート錠10	慢性心不全	[小児のみ未承認(安全性未確立のため)]	β1受容体刺激剤		小児科(薬事委員 中川)
内	2119	他の強心剤	ドカルバミン	タナドナーパ細粒	塩酸ドパミン注射液、塩酸ドブタミン注射液等の少量静脈内持続点滴療法からの離脱が困難な循環不全で、少量静脈内持続点滴療法から経口剤への早期離脱を必要とする場合	[小児のみ未承認(安全性未確立のため)]	β1受容体刺激剤		小児科(薬事委員 中川)
内	2119	他の強心剤	ピモベンダン	アカルデイカプセル	利尿剤等を投与しても十分な効果が得られない急性心不全、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が得られない慢性心不全	[小児のみ未承認(安全性未確立のため)]	ホスホジエステラーゼIII阻害剤		小児科(薬事委員 中川)
注	2119	他の強心剤	ミルリナン	ミルリーラ注射液10mg	他の薬剤を投与しても効果が不十分な急性心不全	[小児のみ未承認(安全性未確立のため)]	ホスホジエステラーゼIII阻害剤		小児科(薬事委員 中川)
内	2133	抗アルドステロン製剤	スピロノラクトン	アルダクトンA細粒、アルダクトンA錠	高血圧症、心性浮腫(うつ血性心不全)、腎性浮腫	[小児のみ未承認(安全性未確立のため)]	カリウム保持性利尿剤		小児科(薬事委員 中川)
注	2133	抗アルドステロン製剤	カンレノ酸カリウム	ソルダクトン200mg	心性浮腫(うつ血性心不全)	[小児のみ未承認(安全性未確立のため)]	カリウム保持性利尿剤		小児科(薬事委員 中川)
内	214	アンジオテンシン変換酵素阻害剤	リシナプリル	ロンガス錠、ゼストリル錠	高血圧症、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が得られない慢性心不全	[小児のみ未承認(安全性未確立のため)]	アンジオテンシン変換酵素阻害による血管拡張作用		小児科(薬事委員 中川)
内	214	アンジオテンシン変換酵素阻害剤	カプトプリル	カプトプリル錠、カプトプリル細粒	高血圧症	[小児のみ未承認(安全性未確立のため)]	アンジオテンシン変換酵素阻害による血管拡張作用		小児科(薬事委員 中川)
内	214	アンジオテンシン変換酵素阻害剤	シラザプリル	インセバース錠	高血圧症	[小児のみ未承認(安全性未確立のため)]	アンジオテンシン変換酵素阻害による血管拡張作用		小児科(薬事委員 中川)
内	2149	その他の血圧降下剤	酒石酸メトプロロール	セロケン錠	高血圧症	[小児のみ未承認(安全性未確立のため)]	β受容体遮断		小児科(薬事委員 中川)

	主な分類番号等	成分名	医薬品名	現在の主な適応症	適応外使用例	薬理作用	年間推定患者数	備考	提出学会
内	2149 その他の血圧降下剤	バルサルタン	ディオバン錠	高血圧症	[小児のみ承認(安全性未確立のため)]	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬	500		小児科(薬事委員 中川)
内	2456 プレドニゾン系製剤	プレドニゾン	プレドニゾン散 1%、プレドニゾン 錠5mg デボ・メドロール20mg		川崎病の急性期(冠動脈障害の予防)	抗炎症作用	500		小児科(薬事委員 中川)
内	2456 プレドニゾン系製剤	酢酸メチルプレドニゾン	アポ・メドロール20mg		川崎病の急性期(冠動脈障害の予防)	抗炎症作用	500		小児科(薬事委員 中川)
注	3999 他に分類されないその他の代謝性医薬品	ウリナスタチン	ユージェイニ注射液	急性腎炎、急性循環不全	川崎病の急性期(冠動脈障害の予防)	蛋白分解酵素阻害薬	100		小児科(薬事委員 中川)
注	6343 血漿分画製剤	人血清アルブミン	アルブミンナール5%、献血アルブミン	アルブミンの喪失	川崎病急性期の低アルブミン血症		100		小児科(薬事委員 中川)
内	1149 その他の解熱鎮痛消炎剤	フルビピロフェン	フロベ錠40	慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、歯髄炎、歯根膜炎、歯科領域における小手術後の鎮痛・消炎	川崎病	血小板凝集抑制作用	2000		小児科(薬事委員 中川)
内	2171 冠血管拡張剤	ジピリダモール	ペルサンチン、アンギナール	狭心症・心筋梗塞、その他の虚血性心疾患、うつ血性心不全	川崎病冠動脈後遺症合併例における心筋梗塞予防	血栓・塞栓の抑制	100		小児科(薬事委員 中川)
注	395 ウロキナーゼ製剤	ウロキナーゼ	ウロキナーゼ6万	能塞栓症、抹消動・静脈塞栓症	川崎病冠動脈後遺症合併例における血栓・閉塞性疾患の治療	血栓・塞栓の抑制	50		小児科(薬事委員 中川)
内	219 その他の循環器用薬	メチル硫酸アメリニウム	リズミック錠10mg	本態性低血圧、起立性低血圧	起立性調節障害	ノルアドレナリンの不活性化抑制による交感神経機能亢進作用	1000		小児科(薬事委員 中川)
注	2119 その他の強心剤	塩酸オルプリノン	コアテック注5mg	他の薬剤を投与しても効果が不十分な急性心不全	[小児のみ承認(安全性未確立のため)]	ホスホジエステラーゼⅢ阻害剤	300		小児科(薬事委員 中川)
注	613 β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質	タゾバクタムピペラシリン(1:8)	ゾシン静注用2.25g ゾシン静注用4.5g	(現申請効能・効果) 肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、敗血症、感染性心内膜炎	(予想される適応外使用) 腹膜炎、髄膜炎	グラム陽性・陰性菌 抗菌作用	不明	現在 申請中	小児科(感染症学会)

	主な分類番号等	成分名	医薬品名	現在の主な適応症	適応外使用例	薬理作用	年間推定患者数	備考	提出学会
内	624 ニューキノロン系 合成抗菌薬	トスフロキサシン トシル酸塩水和 物	オゼツクス錠75 オゼツクス錠150 トスキサシン錠75 トスキサシン錠150	咽頭・喉頭炎, 扁桃炎, 急性気管支炎, 肺炎, 外 耳炎, 中耳炎, 副鼻腔 炎, 感染性膈炎, 膀胱 炎, 腎盂腎炎, 尿道炎	肺炎 中耳炎, 副鼻腔 腸管感染	DNAジヤイレース 阻害作用	約12万人		小児科(感染症学 会)
注	613 β-ラクタマーゼ 阻害剤配合 抗生物質	タゾバクタム ピペラシリン (1:4)	タゾシン静注用1.25g タゾシン静注用2.5g	敗血症 複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎	肺炎	グラム陽性・陰性菌 抗菌作用	不明		小児科(感染症学 会)
内	624 ニューキノロン系 合成抗菌薬	レボフロキサシン	クラビット	感染症全般	小児	広域性抗菌	5000(0-5) 5000(6-10) 250000(10- 15)	200万(16-)	小児科(感染症学 会)
注	611 オキサゾリジノン系合 成抗菌剤	リネゾリド	ザイボックス注射液 600mg	①MRSAによる肺炎、敗 血症、深在性皮膚感染 症、慢性膿皮症、外傷・ 熱傷および手術創等の 二次感染 ②バンコマイ シン耐性のエンテロコッカ ス・フエヒウムによる各種感 染症	小児におけるMRSA感染症	タンパク合成阻害	26,240人(5歳 以下の小児)		小児科(感染症学 会)
内	611 オキサゾリジノン系合 成抗菌剤	リネゾリド	ザイボックス錠600mg	①MRSAによる肺炎、敗 血症、深在性皮膚感染 症、慢性膿皮症、外傷・ 熱傷および手術創等の 二次感染 ②バンコマイ シン耐性のエンテロコッカ ス・フエヒウムによる各種感 染症	小児におけるMRSA感染症	タンパク合成阻害	26,240人(5歳 以下の小児)		小児科(感染症学 会)
注	617 深在性真菌症治療剤	ボリコナゾール	ブイフエント200mg静 注用	下記の重症又は難治性 真菌感染症 ・段 ・鋭性アスペルギルス症、 肺アスペルギルローマ、慢 性壊死性肺アスペルギル ス症 ・カンジダ血症、カ ンジダ腹膜炎、気管支・ 肺カンジダ症 ・クリプトコックス髄膜炎、 肺クリプトコックス症 ・フサリウム症、スケトスポ リウム症	小児における深在性真菌症	エルゴステロール合成 阻害	13,470人 (トータル患 者、15歳未 満、深在性真 菌症患者の 7.5%)		小児科(感染症学 会)

	主な分類番号等	成分名	医薬品名	現在の主な適応症	適応外使用例	薬理作用	年間推定患者数	備考	提出学会
内	617 深在性真菌症治療剤	ポリコノゾール	バイフェンド錠50mg	下記の重症又は難治性真菌感染症 ・侵襲性アスペルギルス症、慢性肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症 ・カンジダ血症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症、食道カンジダ症 ・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症 ・フサリウム症、スケドスポリウム症	小児における深在性真菌症	エルゴステロール合成阻害	13,470人 (トータル患者、15歳未満、深在性真菌症患者の7.5%)		小児科(感染症学会)
内	617 深在性真菌症治療剤	ポリコノゾール	バイフェンド錠200mg	下記の重症又は難治性真菌感染症 ・侵襲性アスペルギルス症、慢性肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症 ・カンジダ血症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症、食道カンジダ症 ・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症 ・フサリウム症、スケドスポリウム症	小児における深在性真菌症	エルゴステロール合成阻害	13,470人 (トータル患者、15歳未満、深在性真菌症患者の7.5%)		小児科(感染症学会)
外	449 その他のアレルギー用薬	クロモグリク酸ナトリウム	インタールエアロノルA	気管支喘息	3歳未満の症例でもスプレーサードを用いて利用されている	メディエーター遊離抑制	50万人	3歳以下の小児に対する安全性及び有効性は確立していない(使用経験が少ない)。	日小アレルギー学会 小児アレルギー学会
内	449 その他のアレルギー用薬	クロモグリク酸ナトリウム	インタール細粒10%	食物アレルギーに基づくアトピー性皮膚炎	6か月未満の乳児でも、重症児には使用されている	メディエーター遊離抑制	5万人	6か月未満の乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。	日小アレルギー学会 小児アレルギー学会
外	441 抗ヒスタミン剤	フマル酸ケトチフェン	ザジテン点鼻液	アレルギー性鼻炎	幼児のアレルギー性鼻炎に使用されている	抗アレルギー作用および抗ヒスタミン作用	125万人	低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)	日小アレルギー学会 小児アレルギー学会
内	449 その他のアレルギー用薬	メキタジン	ゼスラン錠	気管支喘息、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒	年長児の気管支喘息、アレルギー性鼻炎患者で錠剤を好む例に処方されている	ケミカルメディエーター拮抗作用・遊離抑制作用、抗アレルギー作用	300万人	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)	日小アレルギー学会 小児アレルギー学会

	主な分類番号等	成分名	医薬品名	現在の主な適応症	適応外使用例	薬理作用	年間推定患者数	備考	提出学会
内	449 その他のアレルギー用薬	ブランルカスト水和物	オノンドラインロップ10%	気管支喘息	1歳未満の乳児喘息の患者でも利用されている。アレルギー性鼻炎の患者にも使用されている。	ロイコトリエン受容体拮抗薬	140万人	1歳未満の小児での使用経験がなく、低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。適応は気管支喘息のみ	日小難喘アレルギー-疾患学会日本小児アレルギー学会
内	449 その他のアレルギー用薬	ブランルカスト水和物	オノンカプセル112.5mg	気管支喘息、アレルギー性鼻炎	32kg以上の小児で散剤を好まない児に使用されている。	ロイコトリエン受容体拮抗薬	360万人	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少なくない)。	日小難喘アレルギー-疾患学会日本小児アレルギー学会
内	449 その他のアレルギー用薬	モンテルカストナトリウム	シングレア細粒4mg	気管支喘息	1歳未満の乳児喘息の患者でも利用されている	ロイコトリエン受容体拮抗薬	19万人	1歳未満の乳児、新生児、低出生体重児に対するモンテルカスト製剤の安全性は確立していない。(国内でのモンテルカスト製剤の使用経験がない)	日小難喘アレルギー-疾患学会日本小児アレルギー学会
内	449 その他のアレルギー用薬	モンテルカストナトリウム	シングレア錠10	気管支喘息、アレルギー性鼻炎	成人と変わらない体格の児に対して使用される場合がある(主に中学生)	ロイコトリエン受容体拮抗薬	80万人	気管支喘息:6歳以上の小児にはモンテルカストチエアブル錠5mgを1日1回就寝前に投与すること。アレルギー性鼻炎:小児などに対するモンテルカスト製剤の安全性は確立していない。(国内でのモンテルカスト製剤の使用経験がない。)	日小難喘アレルギー-疾患学会日本小児アレルギー学会
内	449 その他のアレルギー用薬	トシル酸スブラタスト	アイビーデイドラインロップ5%	気管支喘息	幼児の食物アレルギー、アトピー性皮膚炎の児にも使用されている。3歳未満の児にも使用されている。	抗アレルギー作用、IL-4,5産生抑制、IgE抗体産生抑制、ケミカルメデイエーター産生抑制・拮抗作用	250万人	低出生体重児、新生児又は乳児(3歳未満)に対する安全性は確立していない。(低出生体重児、新生児は使用経験がない。乳児は使用経験が少なくない)	日小難喘アレルギー-疾患学会日本小児アレルギー学会
内	449 その他のアレルギー用薬	トシル酸スブラタスト	アイビーデイクアプセル	気管支喘息	11歳以上の児で散剤を好まない児に使用されている。	抗アレルギー作用、IL-4,5産生抑制、IgE抗体産生抑制、ケミカルメデイエーター産生抑制・拮抗作用	120万人	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少なくない)。	日小難喘アレルギー-疾患学会日本小児アレルギー学会
外	245 副腎ホルモルモン剤	フルチカゾンプロピオン酸エステル	フルタイド200デイスカス	気管支喘息	小児の添付文書上の上限である200マイクログラム/日でコントロール不良の喘息児に使用されている。	喘息抑制作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用	100万人	フルタイド200デイスカスは成人用である(小児の用法・用量は承認されていない)	日小難喘アレルギー-疾患学会日本小児アレルギー学会
外	245 副腎ホルモルモン剤	ブデソニド	パルミコート100µgタービエハイラー112吸入	気管支喘息	パルミコート懸濁液でコントロール良好であった児が年長になってネブライザーから移行する際に使用されることがある	喘息抑制作用、抗炎症作用	260万人	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(国内での使用経験がない)。	日小難喘アレルギー-疾患学会日本小児アレルギー学会

	主な分類番号等	成分名	医薬品名	現在の主な適応症	適応外使用例	薬理作用	年間推定患者数	備考	提出学会
外	245 副腎ホルモン剤	ブデソニド	パルミコート懸濁液	気管支喘息	適応は5歳未満であるが、5歳以上になつたときに使用できると同一成分の薬剤が無いことから、そのまま使用を継続されることがある	喘息抑制作用、抗炎症作用	80万人	用法・用量設定は6か月以上の乳児から5歳未満の幼児	日小難喘アレルギー疾患学会 日本小児アレルギー学会
内	441 抗ヒスタミン剤	セチリジン塩酸塩	ジルテック錠5, ジルテック錠10, ジルテッククドライインシロップ1.25%	アレルギー性鼻炎、麻疹、湿疹、皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症	年長児で使用される	抗ヒスタミン作用	250万	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少なくない)	日小難喘アレルギー疾患学会 日本小児アレルギー学会
内	441 抗ヒスタミン剤	オロパタジン塩酸塩	アレロック錠2.5, アレロック錠5	アレルギー性鼻炎、皮膚疾患に伴う掻痒	年長児で使用される	抗ヒスタミン作用	250万	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少なくない)	日小難喘アレルギー疾患学会 日本小児アレルギー学会
外	225 気管支拡張剤	プロカテロール塩酸塩水和物	メプチン吸入液0.01%, 吸入液ユニット0.3ml	気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫	乳児の喘息発作時に頻用されている	気管支拡張作用	19万人	低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない。	日小難喘アレルギー疾患学会 日本小児アレルギー学会
外	225 気管支拡張剤	ソプロテロール	ホクナリンテープ	気管支喘息、気管支炎	中等症以上の小児喘息の長期管理薬としてカイドライインに位置づけられている。	気管支拡張作用	270万人	小児等における長期投与時の安全性は確立していない(使用経験がない)。	日小難喘アレルギー疾患学会 日本小児アレルギー学会
外	223 去たん剤	アセチルシステイン	ムコフイリン吸入液20%	気管支喘息などの去痰	気管支喘息発作時や気道感染症急性期など喀痰排出困難の児に使用されている。	喀痰の粘度の低下	100万人	小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少なくない)	日小難喘アレルギー疾患学会 日本小児アレルギー学会
外	245 副腎ホルモン	エビネブリン	ボスマン液	気管支けいれんの緩解(気管支喘息、百日咳)耳鼻科領域における粘膜の充血・腫脹など	クループ症候群	血管収縮	5万人	教科書的には生理食塩水と共にネブライザー吸入で用いることが推奨されているが、保険適応は明確な記載がない	日小難喘アレルギー疾患学会 日本小児アレルギー学会 小児呼吸器疾患学会
注内	245 副腎ホルモン	デキサメタゾン	デカドロン	副腎不全、気管支喘息、重症感染症、湿疹など	クループ症候群	炎症抑制	5万人	教科書的には重症例に対し推奨されているが、保険適応は明確な記載がない	日小難喘アレルギー疾患学会 日本小児アレルギー学会 小児呼吸器疾患学会
注	245 副腎ホルモン	メチルプレドニゾン	ソルメドロール	副腎不全、気管支喘息、急性脊髄損傷など	間質性肺炎、特発性肺へモジデロシス	炎症抑制	100人	通常治療に反応不良の場合パルス療法が実施される	日小難喘アレルギー疾患学会 日本小児アレルギー学会 小児呼吸器疾患学会

	主成分番号等	成分名	医薬品名	現在の主な適応症	適応外使用例	薬理作用	年間推定患者数	備考	提出学会
注	399	他に分類されない代 謝性医薬品	シベラスタットナ トリウム水和物	エラスボール	全身性炎症反応症候群 に伴う急性肺障害の改善	急性呼吸窮迫症候群	1000人	添付文書上、低出生体重児、新生児、乳 児、幼児又は小児に対する安全性は確 立していない(使用経験がない)との記 載がある	日小難喘アレル ギー疾患学会日本 小児アレルギー学 会 小児呼吸器 疾患学会
注	613	主としてグラム陽性/ 陰性菌に作用するも の	アンピシリン	ピクシリン注	グラム陽性・陰性菌による 感染症	左記疾患	100万人	静注で用いられるのが一般的であるが、 添付文書記載は小児では筋注のみ適応 となっている	日小難喘アレル ギー疾患学会日本 小児アレルギー学 会 小児呼吸器 疾患学会
注	619	その他の抗生物質製 剤(複合製剤を含む) リウム	アンピシリン・ク ロキサシリンナト リウム	ピクシリンS注	混合感染が考えられ起炎 菌決定困難な呼吸器感 染症、肺血症など	左記疾患	50万人	静注で用いられるのが一般的であるが、 添付文書記載は小児では筋注のみ適応 となっている	日小難喘アレル ギー疾患学会日本 小児アレルギー学 会 小児呼吸器 疾患学会
外	245	副腎ホルモモン	ブデゾニド	パルミコート吸入液	気管支喘息	クループ症候群	5万人	海外では有効性が報告されておりわが 国でも使用例の増加が予想される	日小難喘アレル ギー疾患学会日本 小児アレルギー学 会 小児呼吸器 疾患学会
外	245	副腎ホルモモン	シクレソニド	オルバスコ	気管支喘息	左記疾患	10万人	小児適応はないが吸入回数が少ない、ブ ロドラッグであり副作用のリスクが低いな どの利点から年長小児では用いられる	日小難喘アレル ギー疾患学会日本 小児アレルギー学 会 小児呼吸器 疾患学会
外	229	その他の呼吸器系剤	プロピオン酸ア ルチカノン・キシ ホナ酸サルメテ ロール	アドエア	気管支喘息	左記疾患	50万人	小児適応はないが、吸入ステロイドと長 時間作用性β2刺激薬を併用している年 長児において用いられる	日小難喘アレル ギー疾患学会日本 小児アレルギー学 会 小児呼吸器 疾患学会
外	721	その他のX線造影剤	イオヘキソール イオパミドール	オムニマーク イオパミロン	血管造影	嚥下障害(上部消化管造 影)、気管支造影	100万人	上部消化管造影を行う場合誤嚥のリスク が高い患者では造影剤の気道への流入 がおこり障害をきたすので侵襲性の少な い血管造影剤が用いられる。また、 先天性気道奇形の診断には気管支造影 が必要な場合があり、造影剤として血管 造影剤が用いられる。	日小難喘アレル ギー疾患学会日本 小児アレルギー学 会 小児呼吸器 疾患学会

	主な分類番号等	成分名	医薬品名	現在の主な適応症	適応外使用例	薬理作用	年間推定患者数	備考	提出学会
注	421 腫瘍用薬 (アルキル化剤)	シクロホスファミド	エンドキサン注 (100mg, 500mg)	悪性リンパ腫、急性白血病、成人固形がん、神経芽腫、横紋筋肉腫	小児固形腫瘍(肝芽腫、ウィルムス腫瘍、胚細胞腫瘍、ユーンクグ肉腫、網膜芽腫)、ランゲルハンス細胞組織球症	抗腫瘍作用 (DNA合成阻害)	350		小児がん・小児血液病学会
注	421 腫瘍用薬 (アルキル化剤)	イホスファミド	イホマイド注 1g	肺癌、骨肉腫 前立腺がん 子宮頸がん	急性白血病	抗腫瘍作用 (DNA合成阻害)	100		小児がん・小児血液病学会
注	421 腫瘍用薬 (アルキル化剤)	チオテパ	テスバミン注 5mg	CML、CLL、NHL 胃がん、他	小児固形腫瘍(神経芽腫、肝芽腫、ウィルムス腫瘍、胚細胞腫瘍、横紋筋肉腫、ユーンクグ肉腫、網膜芽腫)、 骨髄移植前処置	抗腫瘍作用 (DNA合成阻害)	600		小児がん・小児血液病学会
内	421 腫瘍用薬 (アルキル化剤)	カブスルフアーン	マブリン散 10mg	CML 真性多血症	骨髄移植前処置	抗腫瘍作用 (白血球細胞に対して増殖抑制作用)	100		小児がん・小児血液病学会
注	421 腫瘍用薬 (アルキル化剤)	ダカルバジン	ダカルバジン注 100mg	メラノーマ ホジキン病	神経芽腫	抗腫瘍作用	100		小児がん・小児血液病学会
内	422 腫瘍用薬 (代謝拮抗剤)	メルカプトプリン	ロイケリン散 100mg	急性白血病 慢性骨髄性白血病	悪性リンパ腫 ランゲルハンス細胞組織球症	抗腫瘍作用 (細胞増殖の核酸の生合成を阻害する)	250		小児がん・小児血液病学会
注	422 腫瘍用薬 (代謝拮抗剤)	メトトレキサート	メトトレキサート注 (5mg, 50mg, 200mg)	通常療法(急性白血病、慢性白血病、 絨毛性疾患、肉腫)	ランゲルハンス細胞組織球症 悪性リンパ腫	抗腫瘍作用 (細胞増殖の核酸の生合成を阻害する)	250		小児がん・小児血液病学会
注	422 腫瘍用薬 (代謝拮抗剤)	シタラベン	キロサイド注 (20mg, 40mg, 60mg, 100mg, 200mg)	急性白血病 消化器がん 肺がん 他	悪性リンパ腫 ランゲルハンス細胞組織球症 髄腔内投与	抗腫瘍作用 (DNA合成阻害)	250 3500 (髄腔内)		小児がん・小児血液病学会
内	422 腫瘍用薬 (代謝拮抗剤)	ヒドロキシン カルハミド	ハイドレア カブセル50mg	慢性骨髄性白血病	悪性神経膠腫	抗腫瘍作用 (DNA合成阻害)	50		小児がん・小児血液病学会
注	423 腫瘍用薬 (抗腫瘍性抗生物質製剤)	塩酸トキノールピシ	アドリアシン注 10mg	悪性リンパ腫 消化器がん 乳がん、骨肉腫	急性白血病 ランゲルハンス細胞組織球症	抗腫瘍作用 (DNA, RNAの生合成阻害)	2500		小児がん・小児血液病学会

	主な分類番号等	成分名	医薬品名	現在の主な適応症	適応外使用例	薬理作用	年間推定患者数	備考	提出学会
注	423 腫瘍用薬 (抗腫瘍性抗生物質製剤)	塩酸ダウノルビシジン	ダウノマイシン注 20mg	急性白血病	悪性リンパ腫	抗腫瘍作用 (DNA, RNAの生合成阻害)	300		小児がん・小児血液両学会
注	423 腫瘍用薬 (抗腫瘍性抗生物質製剤)	ビラルビシン	テラルビシン10mg	乳がん、胃がん、急性白血病 悪性リンパ腫	小児固形腫瘍(神経芽腫、肝芽腫、カルク腫瘍、胚細胞腫瘍、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、網膜芽腫)	抗腫瘍作用 (核酸合成を阻害し細胞に障害を与える)	1000		小児がん・小児血液両学会
注	424 腫瘍用薬 (抗腫瘍性植物成分製剤)	硫酸ビンブラスタチン	エクザール注 10mg	悪性リンパ腫 絨毛性疾患 胚細胞腫瘍、白血病	ランゲルハンス細胞組織球症	抗腫瘍作用 (細胞周期を分裂中期で停止させる)	50		小児がん・小児血液両学会
注	424 腫瘍用薬 (抗腫瘍性植物成分製剤)	硫酸ビンブラスタチン	オンコピン注 1mg	悪性リンパ腫 小児腫瘍	ランゲルハンス細胞組織球症	抗腫瘍作用 (分裂細胞を中期で停止させる)	50		小児がん・小児血液両学会
注	424 腫瘍用薬 (抗腫瘍性植物成分製剤)	エトポシド	ラスアット注 100mg	肺小細胞がん 悪性リンパ腫 急性白血病 他	ランゲルハンス細胞組織球症	抗腫瘍作用 (DNA切断作用の阻害)	50		小児がん・小児血液両学会
注	429 腫瘍用薬 (その他の腫瘍用薬)	リツキシマブ	リツキサン注 (100mg, 500mg)	CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫	EBウイルス関連リンパ球増殖	CD20抗原、特異的結合作用(CD20抗原を有する細胞に細胞障害作用を有する)	100		小児がん・小児血液両学会
内	429 腫瘍用薬 (その他の腫瘍用薬)	ウベニメクス	ベスタカン カプセル30mg	成人急性 非リンパ性白血病	小児固形腫瘍(神経芽腫、肝芽腫、ウイルムス腫瘍、胚細胞腫瘍、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、網膜芽腫)	抗腫瘍作用 (抗腫瘍免疫能の活性化)	100		小児がん・小児血液両学会
注	他に分類されない代謝性医薬品	シクロスポリン	サンディミュン	臓器移植の拒絶抑制 GVHD抑制 A型肝炎	ランゲルハンス細胞組織球症 血球食食症候群	免疫抑制作用 (T細胞産生の抑制)	100		小児がん・小児血液両学会
注	その他の生物学的製剤	インターフェロンアルファ	スミアエロンDS (600万u, 300万u)	腎癌 多発性骨髄腫	血管腫	腫瘍細胞増殖抑制作用 抗ウイルス作用	不明		小児がん・小児血液両学会
内	その他のホルモン剤 (抗ホルモン剤を含む)	ダナゾール	ボンゾール錠 (100mg, 200mg)	子宮内腺症 乳腺症	再生不良性貧血 ITP	抗ゴナドトロピン作用 ステロイド・レセプターとの相互作用	100		小児がん・小児血液両学会

	主な分類番号等	成分名	医薬品名	現在主な適応症	適応外使用例	薬理作用	年間推定患者数	備考	提出学会
内	399 他に分類されない代 謝性医薬品	ミクロスボリン	サンデイムンカプセル (25mg, 50mg)	再生不良性貧血 ネフローゼ症候群 臓器移植の拒絶 GVHD抑制抑制	ランゲルハンス細胞組織球 症 血球食食症候群	免疫抑制作用 (サトカイン産生の抑制)	100		小児がん・小児血 液両学会
内	399 他に分類されない代 謝性医薬品	ミクロスボリン	サンデイムン内服液	再生不良性貧血 ネフローゼ症候群 臓器移植の拒絶 GVHD抑制抑制	ランゲルハンス細胞組織球 症 血球食食症候群	免疫抑制作用 (サトカイン産生の抑制)	100		小児がん・小児血 液両学会
注	639 その他の生物学的製 剤	抗ヒトTリンパ球 ウサギ免疫グロ ブリン	ゼットブリン 100mg	再生不良性貧血	骨髄移植前処置	細胞障害作用 (ヒトT細胞障害)	20		小児がん・小児血 液両学会
注	423 腫瘍用薬 (抗腫瘍性抗生物質 製剤)	塩酸ブレオマイシン	ブレオ注 (5mg, 15mg, 30mg)	皮膚癌、頭頸部癌、 悪性リンパ腫 他	血管腫 リンパ管腫	抗腫瘍作用 (DNA合成阻害)	不明		小児がん・小児血 液両学会
内	399 免疫抑制剤	ミノアフェノール酸 モフェチル	セルゼプトカプセル25	臓器移植における 拒絶反応の抑制	骨髄移植におけるGVHD抑制 (リンパ球細胞増殖抑制)	移植免疫抑制作用 (リンパ球細胞増殖抑制)	50		小児がん・小児血 液両学会

	主な分類番号等	成分名	医薬品名	現在の主な適応症	適応外使用例	薬理作用	年間推定患者数	備考	提出学会
内	399 免疫抑制剤	ミコフエノール酸モフェチル	セルセプト	○腎移植後の難治性拒絶反応の治療(既存の治療が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)○下記臓器の移植における拒絶反応の抑制腎移植、心移植、肝移植、肺移植、臓移植	全身性エリテマトーデス 慢性結合組織病 小児期発症膠原病 その他	ミコフエノール酸 モフェチルは、生体内で速かにMPAIに加水分解される。MPAIは、de novo系、salvage系2つのプリン生合成経路の内、de novo経路の律速酵素であるイソジンモノホスフェイト脱水素酵素を不競合的に阻害することにより、可逆的かつ特異的にGTP、デオキシGTPを枯渇させ、DNA合成を抑制する。T、Bリンパ球細胞は核酸合成を主としてde novo系に依存するのに対して、免疫系以外の細胞はde novo、salvage両系に依存している。MPAIはsalvage系酵素には影響しないため、結果的にリンパ球細胞の増殖を選択的に抑制し、臓器移植後に発症する拒絶反応の形成不全を誘導する。	SLE 6,000人		日本小児リウマチ学会
外	111 吸入麻酔薬	亜酸化窒素	亜酸化窒素 笑気	全身麻酔、鎮痛	歯科治療時の精神鎮静法	意識消失、健忘、脳血管拡張、気管支拡張など	1500名		日本小児歯科学会
注	112 催眠鎮静薬、抗不安薬	ミダゾラム	ドルミカム	麻酔前投薬、全身麻酔の導入および維持、集中治療における人工呼吸中の鎮静	歯科治療時の静脈内鎮静法	鎮静催眠作用、抗不安作用、筋弛緩作用、抗痙攣作用	1000名		日本小児歯科学会

添付資料 2.

社会保険診療報酬支払い基金：第 6 次審査情報供給事例として薬剤関係 33 事例を追加
(2009 年 9 月 10 日)

その内の小児関係の 9 事例について

- 1) ジアゼパム：原則として、「ジアゼパム【内服薬・注射薬】」を「てんかん」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める。
- 2) ミダゾラム：原則として、「ミダゾラム【注射薬】」を「けいれん重積状態を含むてんかん重積状態」に対し処方した場合、当該使用事例を審査上認める。
- 3) アトロピン硫酸塩水和物：原則として、「アトロピン硫酸塩水和物【注射薬】」を「現行の適応症について小児」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める。
- 4) スピロラクトン：原則として、「スピロラクトン【内服薬】」を「現行の適応症について小児」に対し処方した場合、当該使用事例を審査上認める。
- 5) プロカテロール塩酸塩水和物：原則として、「プロカテロール塩酸塩水和物【外用薬】」を「乳児の喘鳴症状」に対し処方した場合、当該使用事例を審査上認める。
- 6) アドレナリン：原則として、「アドレナリン【外用薬】」を「クループ症候群」に対し処方した場合、当該使用事例を審査上認める。
- 7) アドレナリン：原則として、「アドレナリン【注射薬】」を「現行の適応症について小児」に対し処方した場合
- 8) メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム：原則として、「メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム【注射薬】」を「脳炎・脳症」、「髄膜炎」、「肥厚性硬膜炎」、「脊髄炎」、「視神経炎」、「重症筋無力症」、「多発性硬化症」、「慢性炎症性脱髄性多発神経炎」、「ギラン・バレー症候群」、「膠原病・免疫性疾患」、「ベーチェット病」、「Bell 麻痺」、「トローサ・ハント症候群」に対し処方した場合、当該使用事例を審査上認める。
- 9) ミゾリピン：原則として、「ミゾリピン【内服薬】」を「副腎ホルモン剤のみでは治療困難な場合の、腎炎における尿タンパク抑制効果又は腎組織障害の軽減」に処方した場合、当該使用事例を審査上認める。

「汎用性のある小児薬用量策定の基礎となる小児の薬物動態の発達予測に関する研究」

研究協力者 越前 宏俊 明治薬科大学薬物治療学

研究要旨

小児の薬用量推測は成人と比べて種々の制限により困難を伴うのが現実である。通常、小児患者を対象とする臨床試験は成人と比べて倫理的な配慮から実施が困難であり、薬効評価にも観血的な手段は取りがたい。したがって、小児薬用量は成人におけるより完備した治験における有効性と安全性の検討にもとづいて確立された成人薬用量との比較から、年齢や体重などの生物学的な発達パラメーターを変数に用いた成人薬用量から小児薬用量への換算（外挿）を行うことが多い。従来は各種の経験的小児薬用量推定式が使用されたが、最近では比較生物学的な観点から理論的な裏付けのあるアロメトリー原理を利用して薬物代謝および排泄臓器重量の成長発達を予測して、各年齢における小児の薬物動態の発達過程を予測し、その予測に基づき成人薬用量から定量的なスケールリング（外挿）を行う試みがなされている。また、新生児から乳児期の薬物動態予測については、薬物代謝に関係する各種薬物代謝酵素分子種の肝臓発現量の発現過程が報告され、さらに薬物の体内動態に関係する消化管、肝臓、腎臓の血流量と血液中薬物の遊離形分率の発達変化も取り入れて、いわゆる生理モデルに基づく薬物動態の発達過程を予測し小児薬用量をモデル化する試みが現実的となっている。また、このようにして予測した年齢に依存した小児の薬物動態モデルとコンピューター・シミュレーション手法を組み合わせた Model & Simulation (M&S) のアプローチにより仮想的な小児患者集団における個人差も考慮した薬物動態の予測も試みられている。今年度は、M&S を可能とする代表的なコンピューター・プログラムである PK-Sim[®] を用いて、代表的な肝代謝型薬物であるミダゾラムの小児薬物動態を予測することを試みたところ、*in silico* の M&S の手法は充分数の仮想患者集団の薬物動態を、その薬物の体内動態の主要な消失経路と関連分子種に応じて柔軟に誤差を含めた予測が可能であった。従来、小児の薬物動態データは発達の異なる段階にある少数の患児集団（症例報告、臨床試験）から得られる動態データが多いため、予測の薬物動態の外的妥当性の検証が不可能であることが多かった。しかし、小児薬物動態の予測に M&S の手法を利用することにより、これまで異なる人種、年齢、病態で報告された散発的かつ比較的少数の小児薬物動態データを M&S の手法で患者背景や病態に応じて予測した動態予測値と照合することにより、M&S の手法による小児薬用量の蓋然性を検証できる可能性がある。今年度の厚生労働科学研究費補助金において開始した M&S の手法を用いた既報の小児薬物動態データの後方視的検証プロジェクトを次年度に向けて推進して行きたい。

A. 研究目的

小児薬用量の科学的な根拠に基づく策定は近年欧米で大きな関心を呼んでいる。米国では 1997 年にクリントン政権の主導で、成人適応を目的に開発される新規医薬品であっても市販後に小児にも使用される可能性のある場合には小児臨床試験が義務づけるとともに小児における独占販売権を従来よりも延長するインセ

ンティブも与え、国立衛生研究所(NIH)、食品医薬品局(FDA)及び製薬企業が一体となり「小児医療の改善(Pediatric Plan)」を国策として定め、その方針を US Food and Drug Administration (FDA) Modernization 法、Best Pharmaceuticals for Children 法、Pediatric Research Equity 法に具体化して施行した¹⁾。この結果、2009 年 5 月までの 12 年間に於いて 160 種の薬物

において添付文書に小児薬用量の記載がなされたと報告されている²⁾。これにより、小児が薬物治療の孤児 (therapeutic orphan) と呼ばれた状況は改善しつつあるものの、上記の小児臨床試験のほとんどは生後 12 ヶ月以上の小児であり、一端 12 ヶ月以上の小児で実施された臨床試験が FDA に認可されれば、それより幼弱な新生児および乳児での臨床試験をあえて実施するだけのメリットは企業側にないためこの年代の小児薬用量については未だに十分な検討が行われていない。

一般に常用量の薬物を投与して得られる薬物反応には大きな個人差があることが知られている。薬物の効果と毒性はそれぞれの標的分子に到達する薬物量とその時間推移が関係するので、薬物応答性の個人差には、薬物が標的分子に送達される時間的推移を規定する薬物の薬物動態 (pharmacokinetics: PK) と、標的分子およびその下流の情報伝達経路における薬物感受性 (pharmacodynamics: PD) の両要因の個人差が関係していると考えられている (図 1)。

従来、小児の PK と PD に関する臨床薬理学的情報は成人よりもはるかに少ないため、小児に対して臨床薬理学的な観点から標準的な医薬品の用法・用量を設定することは困難であった。このため、医薬品の添付文書情報でも、小児薬用量の記載がないものは全体の 75% と多く、小児の情報は極端に少なく、「小児への投与に関する安全性が確立していない」(ために効果と安全性を担保するだけの情報が不足している) との記載は全体の 40% にのぼるとされる。結果として多くの小

児薬物治療が適応外使用 (off-label use) を余儀なくされている現実がある。

しかし、International Conference on Harmonization (ICH) E11 harmonized guideline^{3,4)}にも謳われているように、i) 小児医薬品が成人と同一の適応で使用され、ii) 疾病病態が成人と小児で類似性があり、iii) 治療アウトカムが成人と小児で同様である場合には、成人で得られた情報に基づいて外挿できるものと考えるのは妥当である。これが、FDA による「薬物暴露-応答関係の解析に関わる企業向けガイダンス」において記述された小児の薬物動態・薬力学 (Pharmacokinetics/pharmacodynamics: PK/PD) 研究の理論的支柱である⁴⁾。このような背景のもとに成人から小児への PK/PD 外挿法が広く検討されている。本年度の研究の目的は、日本の小児患者における PK/PD をいかに既報の成人動態値から信頼性をもって予測する理論的な方法論を確立するかに設定された。

B. 研究方法

小児薬用量を成人薬用量から外挿する方法として用いられてきた方法の一つが比較生物学のアロメトリー原理 (allometry) である⁶⁾。この原理は、主として発達生物学および比較生物学的な経験的観察結果に基づいて 20 世紀初頭に考案されたものである。経験的なアロメトリー原理によれば、エネルギーを要する生命活動 (酸素消費、薬物代謝、クリアランスなど) の同種または異種動物間での差異はサイズ (体重) の $3/4$ 乗に比例し、分布容積などの生理的容量は 1 乗に比例するとされる。この式で記述される成長曲線は体表面積のそれと良く一致していることが知られている。従来、この経験的なアロメトリー原理は経験的な観察に基づくものであり生物学的な基礎は不明であったが、近年 West と Brown らの構造生物学グループの研究⁷⁾により、生命活動に必須な物質代謝に関わる物質輸送が個体内で自己相似型のフラクタルな階層構造を持つ分枝チューブネットワークにより行われるモデル (丁度脈管や気管支などがこれに相当する) では、基本的な物質輸送過程もモデルから理論必然として導き出される法則であることを数学的に証明した。以来、構造生物学的な裏付けを得たアロメトリー原理は薬物動態

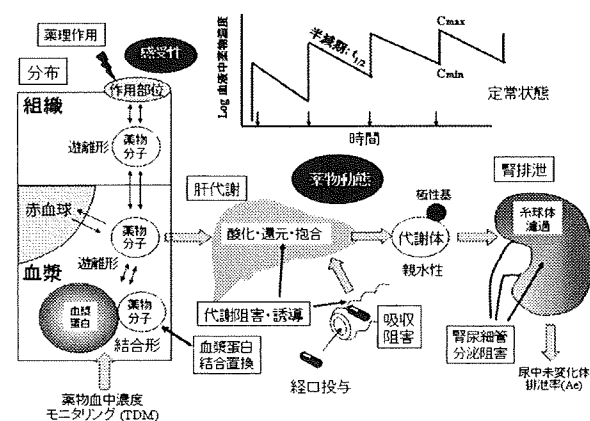


図1. 薬物の応答性を支配する薬物動態と感受性の関係

図1 薬物の応答性を支配する薬物動態と感受性の関係

の成人から小児への外挿（スケーリング）に広く用いられるようになった。しかし、本来このアプローチは身体サイズの異なる成熟した動物種間の臓器機能の比較を目的として考えられた原理であり、12ヶ月以下の新生児や乳児期までこの原理が外挿できるかはまだ十分に検証されていない。

本年度は、上記の方法論と生理的薬物動態モデルに基づき小児体内動態値を予測することが可能なコンピューター・プログラムとしてPK-Sim® (Bayer Technology Service) を用いて代表的な肝代謝薬物であるミダゾラムのモデル薬物として小児動態値を予測することを試みた。

小児の体内動態値の予測を実用的にするためには、代表的な小児における理論的な点推定予測だけでなく、特定の臨床背景を持った小児集団において患者間の個人差も考慮に入れた幅のある予測でなければならない。また、そのような予測を行うことにより、既報の症例または少数集団の血液薬物濃度報告値との照合による予測の妥当性が検討できる。また、その際の理論的予測は、小児動態値が検討された小児の特性（人種、年齢、性別・性比、合併症、人数）に対応した動態の点推定値と柔軟な予測誤差を提供できる必要がある。今年度、導入したPK-Sim®は、異なる人種の小児の生理的発達パラメーター（身長、体重、体表面積）の各年齢における代表値とその集団内での変動を大集団の小児での実測データをもとにデータベース化して内部に実装しており、各種臓器血流（肝血流、腎血流など）も信用できる文献値実装している。従って、使用者が

小児に外挿しようとする薬物の成人動態値を入力し、予測対象となる小児集団の人種、性比、人数を指定すると、Model & Simulationの手法であるモンテカルロ法を用いて精度の高い予測を与えることを試みた。

C. 結果

1. PK-Sim®を用いた小児発達パラメーターの予測

PK-Sim®を用いて、アジア人1000名の年齢0歳から20歳の性比50%の仮想小児集団を設定し、年齢と変数とした発達パラメーターの変化を予測した。例として図2に年齢に対する体重の発達変化を予測したデータを示した。図から明らかなように、PK-Sim®は、指定された年齢幅（この図では0から18歳）で仮想的な小児患者の年齢をランダムに選択し、かつその年齢の小児における身長、体重、体表面積の個人間誤差を考慮に入れて発達パラメーターを予測していることがわかる。このプログラムを用いれば、任意の人種、性別または性比をもつ仮想小児集団を作成することができるため、この手法を用いて任意の薬物の全身クリアランスをアロメトリー原理を用いて予測することが可能となるものと期待される。

2. PK-Sim®を用いたミダゾラムの全身クリアランスの予測

PK-Sim®プログラムに既報の白人成人の基本的な薬物動態値を入力し、1000名の年齢0歳から18歳の性比50%の仮想日本人小児集団を設定し、年齢を変数とする体重あたりの全身クリアランス値の予測値を計算した（図3 A&B）。図3Aから明らかなように、体重あ

